

Efeito da toxina botulinica na terapeutica da cefaleia tipo tensional

Effect of botulinum toxin in the treatment of tension type headache

Raulino N. BORGES¹, MauroMELO², Bento A. BARCELOS³, Hugo CARVALHO JÚNIOR³, Ana R. B. R. SANTOS⁴, Isabella S. S. HONORATO⁴.

1 - Professor de Oclusão na FO-UFG. Doutor pela Universidade Federal de Goiás, Especialista em Distúrbios Temporomandibular e Dor Orofacial.

2 - Professor Titular de Prótese Dentária da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás. Doutor e Mestre em Reabilitação Oral pela FOB/USP.

3 - Professor Adjunto de Prótese Dentária na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal Goiás.

4 - Graduanda na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás.

RESUMO

A dor miofascial é proveniente de alteração neuromuscular regional caracterizada pela presença de contração muscular e consequentemente dor na musculatura da face. A dor miofascial, por outro lado, quando presente, por tempo prolongado, é o fator etiológico responsável pelo desencadeamento de dores de cabeça, a cefaléia tipo tensional. Para o tratamento dessa síndrome existem vários procedimentos terapêuticos que na maioria das vezes atuam como controladores da sintomatologia dolorosa, sem, no entanto, tratar efetivamente a causa. Uma das terapias, atualmente bastante utilizada é a aplicação

de toxina botulínica nos músculos em contração. Estudou-se os efeitos colaterais da toxina botulínica como terapêutica para tratamento da cefaléia tensional, conseqüentemente tratamento da síndrome da dor miofascial. Diante dos resultados obtidos, constatou-se que a toxina botulínica não constitui uma terapia que efetivamente trata cefaléia, apenas controla por tempo determinado; observou-se ainda provocar efeitos colaterais, como hiperatividade e dor muscular, devido a sobrecarga imposta aos outros músculos da mastigação.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome da dor miofascial; cefaléia tensional; toxina botulínica.

INTRODUÇÃO

A síndrome da dor miofascial é definida como disfunção neuromuscular regional que apresenta como característica a presença de regiões sensíveis em bandas musculares e quando em contração causam dor¹. A dor miofascial pode se originar em um único músculo ou pode envolver vários músculos, com padrões complexos e variáveis². Esses pontos dolorosos são conhecidos como pontos de gatilho ou "trigger-points" e quando pressionados podem causar dor no local ou que irradia para outros locais, frequentemente presentes nos músculos da mastigação e na região cervical^{1,3}.

Para Unno *et al*¹; a dor miofascial presente por tempo prolongado seria responsável pelo desencadeamento de dores de cabeça, provocando cefaléia tipo tensional. A dor nesse tipo de cefaléia é geralmente descrita como peso ou pressão atingindo parte ou toda a cabeça e algumas vezes também a nuca.

Várias modalidades terapêuticas são encontradas na literatura como formas alternativas propostas para tratamento da cefaléia tipo tensional, uma delas é o uso da toxina botulínica tipo A, essa toxina constitui produto da fermentação da bactéria *Clostridium Botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram-positiva. A neurotoxina possui afinidade pelas sinapses colinérgicas, e ocasiona bloqueio na liberação de acetilcolina pelo terminal nervoso, sem alterar a condução neural de sinais elétricos ou síntese e armazenamento de acetilcolina. Comprovadamente, a toxina botulínica pode enfraquecer seletivamente a musculatura dolorosa, interrompendo o ciclo espasmo-dor. Com relação à dor, vários estudos têm demonstrado a eficácia e segurança da toxina botulínica no tratamento da cefaleia tipo tensão e dor miofascial^{1,2,4,5}.

Dessa forma o presente estudo teve por objetivo verificar as consequências do tratamento da cefaléia tensional com toxina botulínica, no controle da dor miofascial.

REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome da dor miofascial é definida como uma disfunção neuromuscular regional que tem como característica a presença de regiões sensíveis em bandas musculares que se tornam tensas e causam dor. Esta dor miofascial pode se originar em um único músculo ou pode envolver vários músculos, gerando padrões complexos e variáveis de dor¹.

As referidas regiões com dor podem apresentar pontos de gatilho ou "trigger-points", que são pontos irritáveis, localizados em estruturas de tecido mole, mais freqüentemente nos músculos, caracterizado por baixa resistência e pela alta sensibilidade em relação a outras áreas³. Quando se estimula esse ponto por 30 segundos com uma pressão moderada, pode surgir dor referida.

A fisiopatologia dos pontos de gatilho não está bem definida e das teorias referidas a mais aceita é a da liberação de Ca²⁺. Esta teoria afirma que os pontos ativos podem ser iniciados por um trauma que localmente abre o retículo sarcoplasmático liberando Ca²⁺ e este por sua vez ativa os mecanismos locais de contração, gerando deslizamento e interação de actina e miosina com encurtamento do feixe muscular afetado. Isto causa uma contração local (banda tensa), ou seja, a ativação de miofilamentos sem atividade elétrica e controle neurogênico. Esta atividade gera alto gasto energético e colapso da microcirculação local levando a fadiga muscular e dor¹.

A toxina botulínica é uma das mais potentes toxinas bacteria-

nas, é proveniente da fermentação realizada pela bactéria Gram positiva *Clostridium Botulinum*. Tal toxina tem alta afinidade por sinapses colinérgicas e age bloqueando a liberação de acetilcolina enfraquecendo a musculatura, em especial a musculatura dolorosa, interrompendo o ciclo espasmo-dor.

A toxina botulínica age por ser uma neurotoxina que possui afinidade pelas sinapses colinérgicas, ocasionando bloqueio na liberação de acetilcolina desses terminais nervosos sem, contudo, alterar a condução neural de sinais elétricos e/ou a síntese e armazenamento de acetilcolina. A injeção muscular de toxina botulínica, em dose e localização apropriadas, provoca deservação química parcial e diminuição da contratatura, sem ocasionar paralisia completa.

Estudos bioquímicos têm mostrado que essas toxinas são proteases altamente específicas que clivam proteínas SNARE (Soluble NSF Attachment protein Receptors) pré-sinápticas envolvidas com o processo de exocitose das vesículas sinápticas nos terminais nervosos. A destruição destas proteínas pré-sinápticas é a base para a ação destas toxinas sobre a liberação de neurotransmissores⁶.

MATERIAL E MÉTODO

Participaram deste estudo 17 pacientes femininos, cuja idade variou de 23 a 41 anos, que tinham sido submetidas ao tratamento da cefaleia com toxina botulínica, no período de cinco a oito dias, antes da primeira avaliação. Para a realização deste estudo o projeto de pesquisa foi aprovado pelo CEPMHA/HC/UFG Nº 140/03 de 15/08/2008.

No exame físico, todos os músculos da mastigação foram apalpadados, isto de ambos os lados; na seguinte ordem: masseter (M), pterigóides mediais (PM) e laterais (PL), esfenomandibulares (EM) e temporais (T): feixes anterior, médio e posterior. Os músculos que apresentaram sensíveis à palpação foram anotados em uma ficha.

Para avaliação da intensidade de dor aplicou-se uma tabela cujos valores variaram de zero a três da seguinte forma: 0 = sem dor; 1 = dor leve; 2 = dor moderada e 3 = dor severa.

A intensidade da dor, determinada pelo paciente subjetivamente, na primeira consulta e repetida aos 60, 120 e 180 dias cujos valores obtidos foram anotados na ficha apropriada compondo a Tabela 1.

A comparação do escore no período da avaliação foi realizada por meio do teste não paramétrico de Friedman. O nível de significância adotado foi de 0,05. Para a média dos dados foi utilizado o software SPSS17.0 (Tabela 2).

RESULTADOS

Foi realizado acompanhamento de um grupo com 17 pacientes que haviam sido submetidos ao tratamento de cefaleia tensional com toxina botulínica. Do total de 17 pacientes acompanhadas que tinham recebido a toxina botulínica na região temporal para tratamento de cefaleia tensional, todas desenvolveram dor em outro(s) músculo(s) da mastigação, Tabela 1. Enquanto a Tabela 2, mostra os pontos médios dos escores dos músculos masseteres, pterigóides mediais, pterigóides laterais esfenomandibulares e temporais.

Conforme observa-se na tabela 1, dez pacientes passaram

de sensibilidade a palpação do nível 1 para 3, nos músculos masseteres, pterigóides mediais e laterais, cinco, do total de pacientes, que na primeira consulta, apresentaram sem dor nos músculos da mastigação, relataram dor nos pterigóides laterais, grau 3; masseteres e esfenomandibulares, grau 2. As outras duas pacientes que apresentaram dor de grau 1 no masseter e pterigoide medial passaram a ter dor de grau 3 nestes dois músculos e ainda com dor de grau 2 nos músculos esfenomandibulares e de grau 3 nos pterigóides laterais. E ainda do total de pacientes, na consulta inicial, todas relataram insensibilidade nos músculos temporais, por razões óbvias, pois estes músculos estavam sob a ação da toxina botulínica; deste total, nove pacientes relataram no decorrer da pesquisa o reaparecimento de dor nos músculos temporais, sensibilidade esta que variou do grau 1 até grau 3, portanto estas pacientes voltaram a apresentar cefaleia.

DISCUSSÃO

Visto o excessivo uso de medicação, que trata apenas os sintomas, por pacientes com CTTC e síndrome da dor miofascial, estudos com a toxina botulínica vem testando sua eficácia como controlador temporário na tentativa de diminuir o uso excessivo de analgésicos, como, também, só controlam a dor. Em 1817 ocorreu a primeira descrição do botulismo em que Justinus Kerner, associou mortes resultantes de intoxicação com um veneno encontrado em salsichas defumadas (do latim *botulus* que significa salsicha). Em 1985, agente bacteriano e mecanismo de ação da toxina botulínica foram descritos. Existem sete tipos de neurotoxinas: A, B, C1, D, E, F e G dentre os quais o soro tipo A é mais estudado para propósito terapêutico⁷.

Comentou que em 1978, Alan Scott conduziu os primeiros testes com a TxB-A injetada em seres humanos para o tratamento de estrabismo. Posteriormente sua indicação se estendeu para as distonias segmentares, tremores e outros movimentos anormais.

Só em 1989 houve o primeiro tratamento utilizando toxina botulínica tipo A para espasticidade sendo a partir daí utilizada em distonias neurológicas envolvendo excessiva contratatura muscular⁷.

A inibição da liberação de acetilcolina pela toxina botulínica ocorre em processo de múltiplas etapas. Inicialmente, a toxina botulínica liga-se aos receptores de membrana pré-sináptica do terminal nervoso motor de maneira irreversível. Essa especificidade ao local de ligação garante a toxina botulínica alta seletividade para sinapses colinérgicas. Esses receptores pré-sinápticos são responsáveis pela endocitose da neurotoxina para o terminal nervoso motor¹. Após a interiorização da molécula, a clivagem da toxina botulínica é considerada o passo decisivo para sua ativação, e no final deste processo resulta no bloqueio da fusão das vesículas, o que impede a liberação de acetilcolina, induzindo paralisia flácida nas fibras musculares atingidas (deservação química)^{6,7}.

O efeito observado pela ação clínica é a fraqueza ou paralisia no músculo esquelético nas terminações nervosas motoras. A consequência desta ação na musculatura ocorre devida a alteração na função do neurônio motor alfa, responsável pela estimulação das fibras musculares propriamente ditas, mas a toxina botulínica pode afetar também os neurônios motores gama que inervam o fuso muscular. A inibição destes últimos resulta em

Tabela1 – Relação do grau de dor muscular nos pacientes da amostra

Primeiro dia	Pacientes																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Masseter	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
Ptering. Medial	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
Ptering Lateral	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Esfemo-mandibular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Temporal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60 dias	Pacientes																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Masseter	1	0	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1	1	0	2	1	1
Ptering. Medial	2	1	3	1	3	2	2	3	3	2	0	0	0	0	0	1	1
Ptering Lateral	1	0	2	1	2	2	3	3	2	1	2	2	2	2	2	0	0
Esfemo-mandibular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0
Temporal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
120 dias	Pacientes																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Masseter	2	2	3	3	3	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ptering. Medial	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	3	0	0	0	2	2
Ptering Lateral	2	2	3	2	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	0	0
Esfemo-mandibular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	0	0
Temporal	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
180 dias	Pacientes																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Masseter	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3
Ptering. Medial	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	3	3
Ptering Lateral	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Esfemo-mandibular	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2
Temporal	0	0	2	3	0	3	2	0	2	1	0	2	0	2	0	2	0

Tabela 2 – Ponto médio dos escores dos músculos masseteres, pterigóides mediais, pterigóides laterais esfenomandibulares e temporais.

Dias/ Músculos	M	PM	PL	EM	T
1	1,29	1,56	1,29	2,06	2,12
60	1,76	2,26	2,06	2,38	2,24
120	3,24	3,00	2,97	2,62	2,41
180	3,71	3,18	3,68	2,94	3,24
P<0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

diminuição do tônus muscular, devido a consequente diminuição do *feedback* aferente sobre o neurônio motor alfa, proveniente do fuso muscular^{1,8}.

A ação da toxina botulínica no músculo estriado esquelético tem seu início em alguns dias (2 a 5 dias) se estendendo, em alguns casos, em até duas semanas. Uma vez instalado, o efeito perdura por seis semanas a seis meses (em média de três a quatro meses)^{8,9}.

Em 1990, o NIH (National Institutes of Health)⁷ emitiu um consenso considerando o uso clínico da toxina botulínica. Atualmente a toxina botulínica tem sido usada para tratar mais de um milhão de pacientes em todo mundo e seu uso clínico foi aprovado em 73 países. Essas aprovações incluem o tratamento da paralisia cerebral juvenil em 52 países e espasticidade adulta em 36 países, embora essas indicações não estejam regulamentadas nos EUA. Outros usos sem regulamentação da toxina botulínica nos EUA incluem cefaléias primárias como a migrânea, dor miofacial, acalásia, distúrbios de sudorese excessiva e sialorréia associada a condições como paralisia cerebral e doença de Parkinson^{7, 10, 11, 12}.

Em estudo comparativo entre agulhamento seco, anestésico local (lidocaína) em injeção local e baixas doses de toxina botulínica no tratamento de pontos gatilho (*trigger points*) na síndrome dolorosa miofascial, observou-se aumento da amplitude de movimentos na musculatura cervical nos três grupos. Já variáveis como dor, fadiga e incapacidade para o trabalho, medidos pela escala analógica visual (VAS), mostrou importante decréscimo no grupo da injeção com lidocaína e a toxina botulínica, não se observando o mesmo resultado positivo com o agulhamento seco. Entretanto a lidocaína demonstrou ser mais eficaz que a toxina botulínica quando comparada com agulhamento seco. Sensações como fadiga, dor muscular e cefaleia podem ser referidas após injeção de toxina botulínica. Entretanto estes efeitos colaterais duram poucos dias^{7, 13}.

Quando ao tratamento das cefaléias com TxB A deve se fazer menção aos estudos controlados e conduzidos por Brin *et al.* (2000) e por Silberstein *et al.* (2006)¹³, ambos com delineamento duplamente encoberto, placebo-controlado e com padronização dos pontos de injeção. Estes estudos observaram significativo decréscimo na intensidade dos episódios e da frequência de migrânea, cefaleia tipo tensão e outros tipos de cefaléia¹⁴. No caso específico da cefaléia tipo tensão a toxina botulínica bloqueia a liberação de acetilcolina enfraquecendo a musculatura, em especial a musculatura dolorosa interrompendo o ciclo

espasmo-dor.

Outra consequência observada, conforme relatado por Katherine *et al.*, é a possibilidade de perda de massa óssea causada pela ação muscular diminuída, ainda podendo influenciar negativamente na atividade mastigatória¹⁵. No trabalho realizado por Laskin, foi encontrado nos pacientes com dor miofascial, o tratamento com toxina botulínica foi tão efetivo quanto anestesia local. Ainda a TBA não atua na etiologia da doença, atua apenas no controle dos sintomas. Também seu efeito é temporário, pois a função muscular retorna depois de semanas a meses, necessitando de retratamento, por último a injeção de TBA aumenta os riscos para o paciente em relação as outras formas de tratamento que tem o mesmo efeito. Segundo o autor a “TBA é um tratamento a procura de novas doenças, espera-se que a dor miofascial e cefaléia não sejam elas”.

Apesar de a literatura defender a aplicação de toxina botulínica como “tratamento” de cefaléia, pela ação desta que é o bloqueio da acetilcolina e portanto a inativação do músculo que a recebeu, ficou claro neste trabalho que a toxina botulínica não trata efetivamente cefaléia, fato observado que todas as pacientes que durante o período de avaliação voltaram a apresentar cefaléia, isto no período que variou de quatro a seis meses. Foi feito, neste trabalho, análise da ação da referida toxina, que é impedir o músculo de contrair, ou seja, de exercer suas funções; fato este que deixa a cargo dos outros músculos da mastigação a carga funcional que seria também do músculo inativado, visto que, no período de avaliação, constatou que pelo efeito da inativação dos músculos temporais, ocorreu o surgimento de hiperatividade e dor em outro(s) músculo(s) da mastigação.

CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que a toxina botulínica:

- 1) Não constituiu um medicamento que efetivamente trata cefaléia, apenas controla por tempo determinado;
- 2) Provocou efeitos colaterais, como hiperatividade e dor muscular, devido a sobrecarga imposta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Unno Ek, Sakato RK, Issy AM. Estudo comparativo entre toxina botulínica e bupivacaína para infiltração de pontos de gatilho em síndrome dolorosa miofascial crônica. *Rev Bras Anestesiologia*. 2005; 55 (2): 250-256.
02. Schwartz M, Freud B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *The Clinical Journal of Pain*. 2002; 18: 198-203.
03. Bender SD. Temporomandibular disorder, facial pain and headaches. *Headache*. 2012; 52: 22-25.
04. O'Brien CF. Clinical application of botulinum toxin: implication for pain management. *Pain Digest*. 1998; 8: 342-345.
05. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD. Safety and efficacy of neurobloc (botulinum toxin type B) in type A – responsive cervical dystonia. *Neurology*. 1999; 53: 1439-1446.
06. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, McNamara JO, et al. *Neuroscience*. 3.ed. Massachusetts: Sinauer; 2004. 110-116 p.
07. Collado OCG, Boeing M, Ortega, LB. Toxina botulínica do tratamento da dor. *Rev Bras de Anestesiologia*. 2009; 59 (3): 366-381.

08. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63: 180-185.
09. Inhe SK, Konstantinovic VS. The therapeutic use of botulinum toxin in cervical and maxillofacial conditions: an evidence-based review. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod.* 2007; 104: 1-11.
10. Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A resistant cervical dystonia. *Neurology.* 1999; 53 (7): 1431-1438.
11. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Factor SA, Massey JM, et al. Botulinum toxin type B: a Double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology.* 1997; 49 (3): 701-707.
12. Lang A. History and uses of BOTOX (botulinum toxin type A). *Lippincott's case Manag.* 2004; 9: 109-112.
13. Siberstein SD, Göbel H, Jensen R, Elkind AH, Degryse R, Walcott JM, et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache: a multicentre, Double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Cephalalgia.* 2006; 26: 790-800.
14. Kamanli A, Kaya A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Zengin FO, Bayik Y. Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int.* 2005; 25: 604-611.
15. Rafferty KL, Liu ZJ, Ye W, Navarrete AL, Nguyen TT, Salamati A, et al. Botulinum toxin in muscles: short and long term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adults rabbits. *Bone.* 2012; 651-662.
16. Laskin DM. Botulinum toxin A in the treatment of myofascial pain dysfunction: The case against its use. *J. Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70: 1240-1242.

ABSTRACT

Myofascial pain is coming from regional neuromuscular disorder characterized by muscle contracture and therefore pain in the muscles of the face. Myofascial pain, on the other hand, when present for prolonged periods, is the etiological factor responsible for triggering headaches, tension-type headache. For the treatment of this syndrome are various therapeutic procedures that in most cases act as controlling pain symptoms without, however, effectively treat the cause. One of the therapies currently widely used is the application of

botulinum toxin for muscle contraction. The effects of botulinum toxin was study as therapy for the treatment of tension headaches, therefore treatment of myofascial pain syndrome, on these results, it was found that botulinum toxin is not a therapy that effectively treats headache, only controls for time particular, there was still cause side effects such as hyperactivity and muscle pain, because the burden to other muscles of mastication.

KEYWORDS: Myofascial pain syndrome, tension headaches, botulinum toxin.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Raulino Naves Borges
Rua 04, nº 179, Qd. C 3, Lt 12 a 14. Setor Oeste
CEP 74.110-140 – GOIÂNIA-GOÍÁS
E-mail: raulinonaves@hotmail.com